FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1899 — **THÈSE** N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 12 Juillet 1899, à 9 heures

Par M. S. SAINZ Y ROMILLO

Né à Caniego (Burgos-Espagne), le 28 avril 1865.

ÉTUDE SUR UN CAS DE SARCOME MÉLANIQUE

Président : M. TILLAUX, Professeur.

Juges : MM. HUMBERT, Professeur.
DELBET et WALTHER, Agrégés.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & BOYER
15 — Rue Racine — 15

1899

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1899

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 12 Juillet 1899, à 9 heures

Par M. S. SAINZ Y ROMILLO

Né à Caniego (Burgos-Espagne), le 28 avril 1865.

ÉTUDE SUR UN CAS DE SARCOME MÉLANIQUE

Président : M. TILLAUX, Professeur.

Juges : MM. HUMBERT, Professeur.
DELBET et WALTHER, Agrégés.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & BOYER

15 — Rue Racine — 15

1899

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Doyen	M.	BROUARDEL.
Professeurs		MM.
Anatomie		FARABEUF.
Physiologie		CH. RICHET.
Physique médicale		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales		BOUCHARD.
Pathologie médicale		DEBOVE. HUTINEL.
Pathologie chirurgicale		LANNELONGUE.
Anatomie pathologique		CORNIL.
Histologie		MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils		TERRIER.
Matière médicale et pharmacologie		POUCHET.
Thérapeutique		LANDOUZY.
Hygiène		PROUST.
Médecine légale		BROUARDEL
Histoire de la médecine et de la chirurgie		N...
Pathologie comparée et expérimentale		CHANTEMESSE.
Clinique médicale		POTAIN. JACCOUD. HAYEM. DIEULAFOY.
Maladies des enfants		GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale		JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		FOURNIER.
Clinique des maladies du système nerveux		RAYMOND.
Clinique chirurgicale		BERGER. DUPLAY. LE DENTU. TILLAUX.
Clinique ophthalmologique		PANAS.
Clinique des maladies des voies urinaires		GUYON.
Cliniques d'accouchements		BUDIN. PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.
ACHARD.
ALBARRAN.
ANDRÉ.
BONNAIRE.
BROCA (AUG.).
BROCA (ANDRÉ).
CHARRIN.
CHASSEVANT.
DELBET.
DESGREZ.
DUPRE.
FAURE.
GAUCHER.
GILLES de la TOURETTE.
HARTMANN.
LANGLOIS.
LAUNOIS.
LEGUEU.
LEJARS.
LEPAGE.
MARFAN.
MAUCLAIRE.
MENÉTRIER.
MERY.
ROGER.
SÉBILLEAU.
TEISSIER.
THIERRY.
THIROLOIX.
THOINOT.
VAQUEZ.
VARNIER.
WALLICH.
WALTHER.
WIDAL.
WURTZ.

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

A LA MÉMOIRE

DE

MON PÈRE ET MA MÈRE

A MON MAITRE

LE DOCTEUR MIGUEL DE PEIRO

DE MADRID

Hommage de reconnaissance et de respectueuse affection

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TILLAUX

Chirurgien des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

En suivant la visite de M. le Dr Picqué, chirurgien de l'Hôpital de la Pitié, nous avons eu l'occasion d'observer un cas de sarcôme mélanique, de la paroi antérieure du thorax.

M. Picqué a bien voulu nous communiquer l'observation de ce malade et nous encourager à en faire le sujet de notre thèse inaugurale.

C'est pour nous un devoir de le remercier ici de la bienveillance avec laquelle il nous a toujours accueilli dans son service..

C'est pour nous encore un devoir de remercier M. le Dr Dagonet, médecin de l'Asile Sainte-Anne, qui a bien voulu se charger de l'analyse histologique et chimique de notre tumeur et mettre à notre disposition les résultats de ses expériences.

Qu'il nous permette de lui présenter l'hommage de notre très vive gratitude.

Nous ne saurions oublier les maîtres si dévoués qui ont dirigé nos études à la Faculté de Madrid.

M. le Dr Peiro, MM. les professeurs Calleja et San-Martin, M. le Dr Hergueta ont surtout droit à notre reconnaissance pour la bienveillance dont ils ont toujours fait preuve à notre égard.

Cette bienveillance, nous sommes heureux de le dire,

nous l'avons retrouvée à la Faculté de Paris, auprès des maîtres éminents : MM. Tillaux, Duplay, Reclus, Mauclaire, des cliniques chirurgicales, et auprès de MM. Dieulafoy, Raymond, Chantemesse, Déjerine, des cliniques médicales, dont nous avons suivi avec le plus vif intérêt le brillant enseignement.

MM. les Drs Aguerre et Pécastaing, M. Molitor, qui ont bien voulu s'intéresser à notre travail et nous aider dans la traduction des documents étrangers ; MM. Sala frères, dont nous avons utilisé le précieux concours pour les dessins qui figurent dans cette thèse, ont droit aussi à nos plus sincères remerciements.

Observation.

Le 25 février 1899, le nommé Go..., Antonin, voyageur de commerce, âgé de 36 ans, entre à l'hôpital de la Pitié, salle Broca, dans le service de M. le Dr Picqué. Ce malade est porteur d'une grosse tumeur ulcérée siégeant à la partie antéro-latérale droite de la poitrine.

Nous n'avons rien relevé parmi les antécédents héréditaires de ce malade, son père est mort d'une pneumonie, sa mère, âgée de 81 ans, est encore vivante.

Au point de vue de ses antécédents personnels, il n'y a rien à signaler. D'une bonne santé habituelle, il n'a pas souvenance d'avoir fait une maladie sérieuse.

Vers l'âge de 11 ans, notre malade reçut un violent coup de pied dans la poitrine. Le coup porta au-dessous du sein droit, il fut suivi d'une syncope, mais le rétablissement fut très rapide et quelques jours plus tard il ne s'en ressentait plus. Nous avons rappelé ce détail bien qu'il ait peu d'importance parce que c'est exactement au point où le coup avait porté que 16 ans plus tard apparaissaient les traces de la maladie qui nous occupe.

Le début de la tumeur actuelle remonte en effet à 1890. Le malade remarqua à ce moment qu'il était porteur, à deux centimètres environ au-dessous du sein droit, de deux petits nodules

gros chacun comme un pois. Ces nodules étaient mobiles avec la peau, dit-il, et dès cette époque ils étaient d'une coloration manifestement plus foncée que celle des téguments voisins. Pendant six ans, les deux petites tumeurs sont restées distinctes et stationnaires. Ce n'est qu'en 1896 qu'elles ont commencé à grossir et n'ont pas tardé à se fusionner pour ne former qu'une masse mobile et de coloration noirâtre.

A partir de cette époque la tumeur a grossi lentement mais continuellement ; des ganglions se sont développés dans l'aisselle correspondante ; le malade les avait remarqués plus d'un an avant son entrée à l'hôpital.

Il y a six mois, la tumeur atteignait son maximum, elle était à ce moment de la grosseur des deux poings, et manifestement noire. La peau qui la recouvrait s'était amincie et laissait voir d'une façon bien évidente sa coloration ; cette peau amincie n'a pas tardé à s'ulcérer vers le centre de la tumeur et l'ulcération qui en a résulté a vite grandi laissant voir, au fond, des masses complètement noires comme des truffes.

L'ulcération était le siège d'un écoulement purulent abondant nécessitant des pansements très fréquents.

En février 1899, le malade étant à Bernay, eut, à la suite d'un simple lavage, une hémorrhagie abondante, qui fut arrêtée par un pansement compressif.

Depuis cette époque, la tumeur saigna souvent, et le 23 février une seconde hémorrhagie sérieuse apparut, inquiétant vivement le malade et le décidant à venir à l'hôpital où il fut admis le 25 février à la salle Broca.

On constate à son entrée une vaste tumeur large comme les deux mains, située en avant du grand pectoral du côté droit, présentant à son centre un large cratère très profondément excavé avec pus bleu, fétide. Après lavage de ce cratère on aperçoit, au fond, des masses complètement noires.

Les ganglions voisins sont pris : une masse énorme occupe l'aisselle du côté correspondant.

D'autres ganglions siègent : dans le creux sus-claviculaire et la région sterno-mastoïdienne du même côté. Enfin, du côté opposé, on rencontre sous le sterno-mastoïdien un ganglion de la grosseur d'un petit œuf de pigeon.

Le 2 mars, M. Picqué procède à une intervention.

La tumeur est d'abord enlevée. Comme elle adhère profondément, on se trouve amené à réséquer presque tout le grand pectoral et encore on laisse en plusieurs endroits au niveau des muscles intercostaux des masses noires. Au niveau de l'appendice xyphoïde un prolongement médiastinal ne peut être atteint.

Des pinces à demeure sont laissées pour l'hémostase.

M. Picqué enlève ensuite les ganglions de l'aisselle. Il trouve une énorme masse formée par des ganglions complètement noirs adhérents entre eux et adhérents aux vaisseaux voisins. On la représente dans la fig. 1, avec la grandeur naturelle. La dissection en est difficile.

La plaie axillaire est suturée après hémostase ; aucune suture au niveau de la plaie thoracique qui est pansée à plat.

Les suites opératoires ont été parfaites, les pinces laissées à demeure sont enlevées après 48 heures.

Les fils de l'aisselle sont coupés au huitième jour et des pansements sont faits régulièrement tous les deux jours.

Quinze jours après l'intervention une amélioration notable s'était produite.

L'état général restait excellent ; le malade a très bon appétit ; pas d'amaigrissement.

Du côté de la plaie on note un rétrécissement manifeste. De plus les masses noires que l'on avait dû laisser à la surface sont beaucoup moins évidentes ; la plaie bourgeonne merveilleusement.

La plaie continue à se rétrécir, les masses noires sont de moins en moins évidentes.

Le 20 mai, c'est-à-dire deux mois et demi après l'intervention, on constate qu'il ne reste plus rien dans l'aisselle. La plaie thoracique est réduite à la largeur d'une petite paume de main ; elle est en pleine voie de cicatrisation.

M. Picqué se décide à enlever les ganglions du cou qu'il avait laissés lors de sa première intervention ; car cette première intervention n'avait dans son esprit qu'un but palliatif. En présence de l'amélioration énorme constatée, il procède à l'ablation des ganglions.

Un premier groupe, situé dans le creux sus-claviculaire, est facilement énucléé. D'autres, situés le long du sterno-mastoïdien, sont enlevés plus difficilement.

L'hémostase est délicate.

Quinze jours après cette intervention, la plaie du cou était complètement cicatrisée.

Le 25 juin, époque à laquelle nous avons terminé cette thèse, le malade était en très bon état.

Il n'avait pas maigri. Il ne persiste au niveau du grand pectoral qu'une petite plaie grosse comme un franc environ. Nous avons procédé à l'examen des divers organes qui nous ont paru sains. Il ne persiste chez lui que le ganglion situé du côté gauche du cou et que nous avons signalé plus haut ; ce ganglion n'a certainement pas grossi depuis le début.

Telle est l'observation clinique de notre malade, il est bien difficile d'en tirer des conclusions pour le pronostic de l'affection qui nous occupe : de ce qu'aucune récidive n'a paru, il ne faudrait pas en conclure qu'il n'en surviendra pas.

Nous avons cru qu'il serait intéressant de faire l'examen histologique de cette tumeur d'une part, et d'autre part de faire quelques inoculations pensant que nous

pourrions de la sorte contribuer pour une faible part à l'étude encore si obscure du pigment mélanique et de la pathogénie de ces tumeurs.

Note de M. le Dr Dagonet qui a fait l'examen histologique de la tumeur.

« La tumeur, qui se composait de masses ganglionnaires fusionnées, presqu'uniformément noires à la coupe et donnant un suc noir au râclage, a été durcie dans une solution de formol à 10 p. 0/0.

« Au microscope (fig. 2 et 3) on voyait qu'elle était recouverte d'une enveloppe fibreuse très fine contenant entre les vaisseaux conjonctifs quelques masses de pigment. Au-dessous de l'enveloppe il y avait des amas de petites cellules sarcômateuses arrondies, qui se coloraient vivement avec les couleurs d'aniline. Ces cellules étaient plus petites à la périphérie que sur les parties centrales. Elles formaient des amas qui avaient une disposition alvéolaire et tubulée. Elles mesuraient 10 μ en moyenne ; leur noyau était vésiculeux et transparent, il mesurait 6 μ avait une enveloppe et quelques fins trabécules de chromatine et contenait un nucléole qui se colorait vivement. On observait peu de figures de mitoses. Il semblait donc qu'il fallait admettre pour cette tumeur qu'une grande part de la multiplication cellulaire était due à la fragmentation des noyaux, contrairement à l'opinion du grand nombre d'auteurs qui admettent que les mitoses sont très pigmentés dans les sarcômes à petites cellules.

« Les alvéoles des cellules sarcômateuses étaient séparées par

des capillaires comme dans l'angiosarcome et par un stroma conjonctif dans lequel se trouvaient des leucocytes et des cellules migratrices, très peu de Mastzellen et de grandes quantités de pigment brunâtre et noirâtre en granulations fines, ou en amas et en blocs irréguliers et arrondis atteignant jusqu'à 20 μ.

Les cellules mélaniques étaient surtout abondantes dans le voisinage des vaisseaux (comme on l'admit depuis Langhans) ; elles étaient ovalaires ou lancéolées et avaient de 10 à 15 μ. A certaines places il y avait des lobules entièrement formés de cellules mélaniques, ce qui contrastait avec les parties ou les cellules sarcômateuses non pigmentées prenaient les différents colorants. Lorsque le pigment se trouvait dans le stroma conjonctif qui séparait les alvéoles des cellules sarcômateuses on le voyait pénétrer dans les cellules non pigmentées. Les granulations noires d'abord situées hors des cellules, se déposaient dans le protoplasma et autour du noyau comme auraient pu le faire de fines granulations d'argent métallique après une injection de nitrate d'argent ; finalement le noyau devenait entièrement noir et un certain nombre de cellules se réunissaient pour faire des masses irrégulières de pigment.

Le pigment des tumeurs mélaniques a donné lieu à de nombreuses discussions. Sa topographie — il se trouve surtout dans le voisinage des vaisseaux (fig. 2 et 3) — semble indiquer l'origine hématogène. Langhans pense qu'il dérive du sang ; beaucoup d'autres auteurs admettent que ce pigment est élaboré directement par les cellules.

« L'analyse chimique peut-elle élucider ce problème ?

« La présence du fer indiquerait nettement l'origine sanguine puisque l'hématine contient du fer.

« Berdez et Nenki ont étudié très particulièrement le pigment des mélano-sarcomes ; leur analyse a montré que ce pigment contenait beaucoup de soufre et pas de fer à l'inverse de l'hématine. Le pigment, d'après eux, n'aurait donc aucune analogie avec

la matière colorante du sang. D'autres auteurs ont, depuis, constaté la présence du fer dans la mélanine et ils ont proposé la dénomination de ferro-mélanine. Marner a trouvé 0,2 p. 0/0 de fer, Braudl et Pfeiffer 0,52 p. 0/0.

« Dans notre mélano-sarcôme nous avons cherché la réaction histologique du fer avec le ferro-cyanure de potassium et l'acide chlorhydrique, elle n'a donné aucun résultat. Cela ne prouve pas qu'il n'y ait pas de fer dans la mélanine, car il peut s'y trouver à l'état de combinaison organique.

« M. Mesrobian, auquel j'ai remis la tumeur, a bien voulu se charger de faire *l'analyse chimique*. Voici les résultats qu'il a obtenus :

« La tumeur (environ 100 grammes) a été coupée en petits morceaux, triturée et lavée avec le plus grand soin pour la débarrasser entièrement du sang. Elle a été traitée par l'acide chlorhydrique et chauffée dans une grande capsule en porcelaine.

« Pendant toute la durée de la combustion (4 h. 1/2) j'ai ajouté par petites pincées du chlorate de potasse en poudre. C'est là le procédé de destruction des matières organiques préconisé par Frésenius et Babo pour les recherches toxicologiques.

« La combustion terminée, j'ai obtenu un morceau de charbon très léger et peu compact que j'ai traité à chaud, et après l'avoir réduit en poudre, par de l'eau distillée aiguisée de HCl.

« Après une digestion d'un quart d'heure j'ai filtré et obtenu 60 gr. de liquide teinté en jaune où le fer se trouvait à l'état de ferchlorure.

« Cette liqueur contenait en outre un très grand excès de chlorure de potassium, provenant de l'action de l'acide chlorhydrique sur le chlorate de potasse.

« Pour caractériser le fer j'ai employé le réactif le plus sensible des sels ferriques, — les sulfocyanures de potassium et d'ammonium —. La liqueur refroidie et débarrassée de l'excès de chlorure de potassium par filtration traitée par du sulfocyanure

d'ammonium *en cristaux* donne une belle coloration rouge caractéristique.

« Cette tumeur contient donc du fer ; d'autre part ce fer s'y trouve à l'état de combinaison organique, puisqu'une digestion dans l'eau acidulée d'un morceau de cette tumeur, mais sans destruction préalable de matières organiques ne donne pas la même réaction. Le dosage approximatif montre que cent grammes de cette tumeur renferment à peu près 0 gr. 001 milligramme de fer métallique. »

Ainsi qu'on le voit par l'analyse de M. Mesrobian, il faut les réactifs les plus sensibles pour décéler la présence du fer ; d'autre part la quantité de fer est en si faible proportion qu'il peut être négligé et on est en droit de conclure comme Menki que le pigment mélanique ne contient pas de fer.

Inoculations du Sarcôme mélanique.

Quelques heures après l'ablation de la tumeur, M. Dagonet procède à l'inoculation de fragments de cette tumeur à deux cobayes.

Pour cela, un morceau de ganglion sarcomateux est broyé dans un mortier avec de l'eau salée à 7 0/00. Le mélange résultant est injecté avec toutes les précautions d'asepsie désirable dans le péritoine de deux cobayes.

Le premier pesant 420 grammes reçoit une injection de 1 centimètre cube.

Le deuxième dont le poids était de 400 grammes est injecté avec 4 centimètres cubes du même liquide.

Pendant les trois mois qui ont suivi l'inoculation les deux cobayes n'ont rien présenté de particulier à noter. Le 2 juin ils ont été sacrifiés par le chloroforme. Tous les deux avaient augmenté de poids. Le premier de 420 grammes était arrivé à 680 grammes. Le second était monté de 400 à 555 grammes.

A l'ouverture des cavités abdominales et thoraciques nous n'avons rien noté. Les cicatrices au niveau desquelles a été faite l'inoculation ne présentent rien d'anormal.

Les organes thoraciques et abdominaux ne présentent microscopiquement aucune trace de pigmentation.

Nous avons fait durcir dans l'alcool des morceaux de foie, de rate, de rein, de capsules surrénales de chacun des deux cobayes.

M. le Dr Dagonet a bien voulu faire encore l'examen histologique de ces viscères.

1o Cobaye de 680 grammes injecté avec 1 centimètre cube :

Poumons. — A un faible grossissement rien d'anormal, à un plus fort grossissement on aperçoit des cellules infiltrées de granulations noires très fines.

Reins. — A un grossissement moyen on trouve des masses de matière mélanique entre les tubuli contorti et les glomérules. Dans la substance corticale quelques

foyers hémorrhagiques dûs à la mort par le chloroforme, et ailleurs des lésions de néphrite dûes à des blocs de granulations mélaniques.

A un fort grossissement, on voit les blocs fins et fragmentés de pigment noir entre les tubuli contorti, dans le tissu conjonctif et dans la substance médullaire et corticale.

Dans les interstices des tubes on voit par place de petites cellules contenant des pigments. On note aussi des foyers hémorrhagiques.

Rate. — C'est l'organe qui contient le plus de pigment. On voit des blocs de granulations arrondies répandus dans la pulpe splenique. Le pigment a conservé les mêmes caractères que dans la tumeur.

Foie. — On trouve à peine, ici, quelques granulations noires disséminées dans le parenchyme hépatique.

Rien d'anormal dans les autres organes.

2° Cobaye de 555 grammes : On a retrouvé ici à peu près les mêmes lésions plus ou moins caractéristiques.

Ajoutons que lors de la seconde intervention, M. le Dr Picqué a fait inoculer aussitôt deux lapins. Malheureusement le temps ne nous a pas permis d'attendre l'époque où il seront sacrifiés.

Sans vouloir à cette place discuter les résultats de notre inoculation nous conclurons néanmoins qu'elle a été négative au point de vue de l'inoculation du sarcôme mélanique. Il est probable que les granulations que nous avons constatées sont en train de s'éliminer. Il sera intéressant de rapprocher cette observation d'au-

tres qui ont été faites en Allemagne et que nous publions plus loin. L'auteur allemand y signale une pigmentation généralisée qui n'était peut-être dûe qu'à ce fait que le pigment injecté n'était pas encore éliminé et produisait de la mélanose. Il faudra de nouvelles expériences pour contrôler le fait.

De plus il est probable que ce pigment que nous avons retrouvé intact après trois mois d'inoculation aurait été détruit s'il était de nature sanguine. Ce fait plaide en faveur de l'origine cellulaire du pigment mélanique ou mélanine.

Critique de l'observation.

Telle est l'observation que nous voulions publier. Nous ne voulons pas à ce propos faire toute l'histoire des sarcômes mélaniques. Leur étude clinique est classique et nous ne saurions d'un seul fait tirer des conclusions au point de vue du pronostic et de l'intervention chirurgicale dans les cas analogues. Car si notre malade n'a pas récidivé et si actuellement son état général est parfait, il ne faut pas oublier que l'intervention ne date que de quelques mois et que souvent les récidives ont lieu à une époque plus éloignée.

Nous voulons seulement au sujet de notre malade insister sur ce fait que lorsqu'il est entré à l'hôpital il

était porteur d'une immense plaie suppurante et que l'intervention n'avait tout d'abord qu'un but palliatif : la suppression d'un foyer de suppuration. A ce point de vue le résultat a été parfait, et l'état général du malade est certes beaucoup meilleur qu'au moment de l'intervention.

C'est tout ce que nous pouvons dire au point de vue clinique de notre observation. Mais nous croyons qu'il est intéressant de la rapprocher des observations analogues au point vue de l'étude du pigment mélanique et de la pathogénie des tumeurs mélaniques.

Nous nous bornerons donc ici à rapprocher les diverses théories qui ont été émises sur la pathogénie du pigment, puis nous réunirons les diverses observations publiées dans ces derniers temps sur l'inoculation des sarcômes mélaniques.

Etude de la Mélanine.

1° *Pigments noirs avec lesquels elle ne doit pas être confondue.* — Le pigment mélanique a été l'objet de nombreuses recherches. On s'est appliqué à reconnaître sa nature et son origine ; mais, malgré de nombreux travaux on n'est pas encore fixé sur l'origine de ce pigment.

Pourtant, de nos jours, si la question n'est pas résolue elle est au moins simplifiée et il semble que le problème se pose entre deux alternatives. Le pigment est-

il dû à la matière colorante du sang ; ou bien est-il fabriqué par des cellules spéciales ? Avant d'exposer les raisons qui militent en faveur de l'une ou de l'autre de ces théories, nous dirons un mot des causes qui ont obscurci à un moment donné le problème et nous étudierons succinctement ce pigment au point de vue chimique.

Une des causes qui ont longtemps rendu l'étude de la mélanine difficile, c'est qu'elle n'était pas nettement déterminée, on la confondait avec d'autres pigments rencontrés dans des cellules.

En voici quelques exemples : On sait que dans les apoplexies pulmonaires, on trouve dans les alvéoles du poumon des cellules vésiculeuses sphériques diversement colorées.

Lorsque le sérum coloré du sang remplit les alvéoles pulmonaires, les cellules présentent un contenu liquide coloré en jaune rougeâtre ; plus tard il se fait dans ces cellules un dépôt de granules rouges d'hématine, on y trouve aussi des cristaux d'hématoïdine. Enfin dans les apoplexies anciennes, les cellules contiennent des granulations noires très fines. Ces faits sont d'observation journalière et faciles à vérifier, ils nous expliquent comment se forme le pigment noir dans tous les cas résultant de congestions répétées et d'épanchements sanguins. Lorsque les globules sanguins se détruisent, lorsque la matière colorante se dépose sous forme de granulations, il y a presque toujours formation de pigment brun ou noirâtre.

C'est de cette façon que s'explique le pigment noir

rencontré normalement dans la rate. C'est par le même procédé qu'à la suite de congestions ou d'épanchements sanguins on a signalé du pigment noir dans les ganglions lymphatiques, les muqueuses, les séreuses, dans la peau à la suite des eczémas chroniques, dans les vésicules de Graaf de l'ovaire, dans les tuniques artérielles athéromateuses, au pourtour des anévrysmes.

Or les auteurs s'accordent aujourd'hui pour séparer ces pigments noirs d'origine connue, de la mélanine qui serait d'une nature spéciale dans les tumeurs qui nous occupent.

On avait aussi confondu la ménaline avec des dépôts de corpuscules de charbon dans le poumon : « Dans les ganglions lymphatiques du poumon à l'état normal, ce n'est pas de la mélanine que l'on rencontre, non plus que dans le poumon, dit Robin (1), c'est du charbon à l'état de corpuscules irréguliers anguleux, assez gros, et de fines granulations. Celles-ci généralement moins arrondies et moins fines que celles de la mélanine, s'en distinguent en ce que l'acide sulfurique concentrée ne les attaque pas, tandis qu'il détruit la mélanine. »

C'est ainsi que l'on est arrivé à simplifier la question en séparant la mélanine qui se trouve dans la mélanose vraie, d'une part des hémorrhagies intestinales et de leur suite, d'autre part de l'anthracosis du poumon et des ganglions bronchiques.

(1) Robin. Dict. de Médecine. Article Mélanose.

2° *La Mélanine.* — La mélanine a été souvent analysée mais les diverses analyses sont variables, ce qui tient surtout à ce que les expérimentateurs ne l'isolaient pas avant de l'analyser ; aussi une grande partie des substances mentionnées dans les analyses appartiennent au tissu des tumeurs.

Il n'en est pas de même des recherches publiées par MM. Robin (1) et Verdeil et portant uniquement sur les granulations colorées.

Voici la description qu'en donne Robin : « Substance organique demi-solide, essentiellement caractérisée par sa couleur pouvant varier du noir au brun roussâtre. Elle se dépose peu à peu sous forme de poudre noire dans l'eau où l'on a agité une membrane choroïde et on l'en sépare par lavage. Elle est sans goût ni odeur; l'eau froide ne la dissout pas; mais par une ébullition prolongée, elle prend une couleur noire foncée ; et par les acides elle donne un précipité noir. Son meilleur dissolvant est l'ammoniaque. Elle se trouve à l'état de fines granulations moléculaires dans les cellules pigmentaires de la choroïde, des procès ciliaires et de l'iris, etc...

Ces granulations mélaniques des tissus normaux sont pour la plupart libres, c'est-à-dire interposées aux éléments anatomiques, mais il y en a cependant qui sont disposées dans les fibres ou dans les cellules. »

C'est également la mélanine qui donne la coloration noire de la peau chez le nègre et chez certains animaux.

(1) Robin. *Loco citato.*

Les tumeurs contenant de la mélanine se rencontrent souvent chez le cheval et les vétérinaires ont depuis longtemps remarqué qu'elles étaient presque l'apanage des chevaux à peau blanche. On pensa que la coloration des tumeurs était due à une altération du pigment, à son accumulation pathologique chez les sujets qui en manquaient là où il se trouve normalement chez les individus à peau colorée. Cette idée développée par Heusinger (1) est infirmée dans ce qu'elle a de trop absolu par ce qui s'observe chez les autres animaux albinos et par l'étude des tumeurs mélaniques chez le nègre.

3° *Origine de la mélanine.* — Nous ne citons que pour mémoire la théorie qui fait provenir les tumeurs mélaniques d'une aberration congénitale du pigment normal. Cette théorie était basée sur la présence fréquente de ces tumeurs chez le cheval blanc lequel transmettait la maladie à sa descendance. Nous passons également sous silence la théorie qui fait provenir la mélanine des capsules surrénales, cette théorie ne pouvant se concilier avec l'absence congénitale de ces capsules ou leur destruction sans mélanodermie.

a. Le pigment est-il apporté par le sang? — La théorie faisant provenir la mélanine de la destruction des globules du sang a été très en faveur. D'après cette théorie, les hématies étaient détruites dans certains organes (foie, rate, capsules surrénales) et de là le pigment était apporté à la peau ou dans les tumeurs.

Ce qui a donné à cette théorie une certaine vraisem-

(1) Heusinger. Archiv. génér. de méd., 1824, t. V.

blance, c'est d'abord la constatation du pigment dont nous avons parlé au niveau des foyers d'apoplexie pulmonaire, ou des autres foyers hémorrhagiques. Nous savons que ces granulations pigmentaires ont été séparées de la mélanine.

M. Pouchet communiquait à la société de Biologie, le 23 septembre 1880, d'intéressantes recherches sur la formation du pigment mélanique artificiel.

« Sur la Baleine (Balœnoptera rostrata) jeune, vendue aux Halles de Paris, j'ai recueilli une certaine quantité de sang. Celui-ci a été distribué dans plusieurs tubes. Dans un de ces tubes nous avons ajouté du bichlorure de mercure et de l'alcool ; le sang, comme toujours, sous l'influence de cette réaction a perdu sa couleur rouge et est devenu grisâtre. Il laisse voir au microscope une abondance extraordinaire de sphères de mélanine les unes isolées, les autres groupées mesurant de 1 à 10 μ de diamètre. La plupart de ces sphères ont la coloration brune ordinaire. Je n'ai pas besoin d'ajouter que rien de semblable ne s'est produit dans les tubes témoins. »

M. Pouchet a fait de nouvelles communications sur le même sujet, le 19 mars 1887 et le 18 avril 1891. Il arrive à indiquer la façon de produire avec du sang normal un pigment mélanique ayant les apparences et les propriétés de la mélanine.

Ces expériences très curieuses montrent que l'on peut penser avec raison que le sang donne les matériaux qui produisent la mélanine, mais elles ne mon-

trent pas comment les réactions se feraient dans l'organisme.

Les autres théories font jouer un grand rôle à l'élément cellulaire dans la production du pigment.

b. Le pigment est-il formé sur place par les cellules épithéliales ? — Averbeck suppose que le pigment résulte de la transformation d'une matière protéique incolore, provoquée par un trouble des fonctions nutritives de l'épithélium (1869). Pour Mertschnig, le pigment est d'abord intracellulaire et non intercellulaire ; les granules pigmentaires apparaissent d'abord dans la substance même du noyau, de là, le pigment émigre dans le corps cellulaire des cellules basilaires.

D'après Delepine (1), la mélanine est élaborée dans les couches profondes de l'épiderme et de ses dérivés (poils, etc.) ; une substance liée à la mélanine passe des couches profondes de l'épiderme dans les lymphatiques de la peau ; cette fonction a probablement un rapport important avec la production de l'hémoglobine ; la mélanine proviendrait d'une surproduction, d'un défaut d'assimilation ou d'une obstruction de voies de transport ; la production du pigment cutané serait limitée ici par l'accumulation de la mélanine dans le réseau de Malpighi qui ferait écran pour les cellules sous-jacentes les plus profondes de cette couche.

Post (2) de son travail important sur les pigmentations tire les conclusions suivantes :

1° Le pigment des productions épidermiques se

(1) *Journ. of. physiology*, vol. XII.
(2) *Virchow's Archiv. Bet.* CXXX.

forme dans les cellules épithéliales sous forme de petits bâtonnets;

2° Les cellules pigmentées ramifiées des auteurs ne sont que des dérivés des cellules épithéliales ordinaires;

3° Les cellules conjonctives pigmentées peuvent manquer dans les endroits où l'épiderme est coloré;

4° Les cellules basilaires de l'épiderme ont pour fonction de former du pigment;

5° Le pigment peut être transporté de l'épiderme dans le tissu conjonctif;

6° Enfin il peut exister du pigment dans le tissu conjonctif du derme sans que l'épiderme sous-jacent renferme du pigment.

Pour Kromayer, le pigment normal ou pathologique est le résultat de la transformation directe des prolongements protoplasmiques des cellules épithéliales; les éléments décrits sous le nom de chromatophores ne sont pas des éléments conjonctifs chargés de pigment et immigrés dans l'épiderme, mais sont tout simplement des figures formées par un ensemble irrégulier plus ou moins continu de traînées épithéliales pigmentées.

D'après Caspary, l'origine hématogène du pigment ne semble pas admissible quand on examine les faits de dépigmentation par exemple dans le vitiligo où l'on ne voit pas de troubles circulatoires; il faut donc admettre que certaines cellules, principalement celle du *rete* possèdent une fonction chromogène qui leur est propre.

c. Théorie des cellules chromatophores. — Une autre théorie fait résulter la pigmentation de phénomènes complétement différents. Cette théorie a été bien exposée par Merkel et Bonnet (1) dans un récent article sur la pigmentation que nous allons analyser ici.

Deux sortes d'éléments cellulaires interviennent dans le phénomène de la pigmentation de l'épiderme : les cellules épithéliales d'abord, les cellules pigmentaires spéciales ensuite. Ces cellules sont connues sous le nom de *chromatophores.*

Pour ce qui concerne les cellules épidermiques elles-mêmes, on a beaucoup discuté et on discute encore pour savoir si elles ont la propriété de produire le pigment dont quelques-unes d'entre elles sont chargées.

Il semble *a priori* que la question doive être résolue aujourd'hui affirmativement. On ne comprendrait pas, en effet, pourquoi ces cellules, qui ont une activité au moins égale à celle des cellules du tissu conjonctif ne pourraient suffire à la production de pigment que celles-ci ont la faculté de former.

On sait en outre que beaucoup d'épithéliums glandulaires, ceux du foie, du rein et des capsules surrénales contiennent du pigment.

On trouve encore du pigment dans les cellules ganglionnaires et dans la rétine. Or on sait que ces derniers éléments ont une origine commune avec les cellules épidermiques, c'est-à-dire qu'ils dérivent comme ces derniers du feuillet externe de l'embryon.

(1) Merkel et Bonnet. Pig: cellulaire. Ergebnisse der anat. méd. entwickelmgsgeschickte, 1896.

Pour ce qui est des autres cellules pigmentaires, des chromatophores, les avis sur leur nature sont encore partagés.

Karg ayant suivi les transformations microscopiques subies par la peau blanche transportée sur un nègre et inversement, ayant observé que la peau devient absolument noire dans le premier cas et blanche dans le second, et ayant soumis de ces préparations à l'examen microscopique est arrivé au résultat suivant au sujet du mode de production du pigment : Des cellules épidermiques, des cellules pigmentées venues du derme pénètrent dans l'épiderme s'y ramifient et déposent leur pigment dans l'épiderme.

Ehrmann considère ces cellules pigmentaires comme des cellules *sui generis* formant un système producteur de la pigmentation des téguments, il les nomme les *mélanoblastes*. Ces éléments sont tout à fait différents des cellules du tissu conjonctif ; ils dérivent, c'est vrai, comme elles du mésoderme où ils occupent la couche immédiatement en contact avec l'ectoderme, mais une fois le tissu conjonctif constitué, ces cellules n'auraient nullement le pouvoir de se changer en mélanoblastes, lesquels dérivent tous, exclusivement par division directe des mélanoblastes primitifs.

Ce sont ces mélanoblastes qui, après avoir traversé les tissus, iraient se fixer dans l'épiderme.

Pendant leur passage à travers le tissu conjonctif ils affectent des rapports intéressants avec les vaisseaux sanguins, s'orientant comme eux et s'accolant à leurs parois.

Etudiant l'embryon du Frendulus (poisson osseux), Lœb a vu les mélanoblastes apparaître déjà au troisième jour après la fécondation en même temps que la circulation ; à cette époque cependant ils sont encore épars, sans ordre ni règle. Ce n'est que vers le quatrième ou cinquième jour qu'ils commencent à pousser des prolongements à l'aide desquels ils s'attachent à la paroi des vaisseaux sanguins et à se placer à côté d'eux.

Loeb conclut de là que le sang a une action d'attraction sur ces cellules analogue au phénomène de la chimiotaxie des globules blancs.

Ce fait est invoqué comme venant à l'appui de la théorie qui fait dériver du sang le pigment contenu dans ces cellules.

Ces mélanoblastes jouiraient encore d'une propriété, c'est de pousser des prolongements et de présenter des mouvements analogues aux mouvements amiboïdes des leucocytes. Ce sont ces prolongements protoplasmiques qui iraient déverser leur contenu pigmenté dans les cellules de l'épiderme.

Tandis que Ehrmann conçoit ainsi les ménoblastes au chromatophore, d'autres auteurs dont Renaut, Rabl, etc., pensent que ces cellules ne sont que des leucocytes.

Ces leucocytes se chargeraient dans l'intérieur des vaisseaux de pigments provenant de la destruction des globules rouges, traverseraient leurs parois par diapédèse et iraient se fixer dans l'épiderme pour lui donner sa coloration.

Kromayer nie toute nature cellulaire à ces chromatophores, qui pour lui ne seraient que des figures spéciales dues à la condensation en un bloc irrégulier de granulations pigmentaires échappées des cellules. A côté de ces figures il décrit des lignes pigmentaires.

Il semble cependant que lignes et figures ne sont autre chose que les prolongements et les corps des cellules pigmentaires cassés et séparés artificiellement.

S'il fallait résumer nos connaissances au sujet de la pigmentation, on pourrait admettre :

1° Que les cellules pigmentaires de l'épiderme sont de deux sortes : une première variété est constituée par des leucocytes ou des cellules migratrices pigmentées ; pour ce qui est de la deuxième variété on ne sait pas encore si elles représentent des cellules épithéliales ou des cellules pigmentaires spécifiques ;

2° Que les cellules épithéliales forment vraisemblablement le pigment qu'elles contiennent pour la plus grande partie, l'autre partie leur étant probablement fournie par les cellules pigmentaires décrites.

Pour ce qui a trait à la *nature chimique du pigment de la peau*, les opinions sont aussi partagées que sur la question de l'origine des granulations. La plupart des auteurs cependant la font dériver de la matière colorante du sang.

De ce que les cellules pigmentaires se placent à côté des vaisseaux sanguins on ne doit pas en conclure, dit Rabl, à la nature hématique du pigment, puisqu'on ne sait pas si ces cellules contiennent du pigment parce

qu'elles sont à côté des vaisseaux ou si elles sont à côté des vaisseaux parce qu'elles contiennent du pigment.

Pilliet décrit dans la moelle osseuse de la tortue de nombreuses cellules pigmentaires parallèles par leur axe longitudinal aux canaux de travers et placés à côté des vaisseaux sanguins.

De ce qu'il trouve du pigment chez la tortue et les batraciens dans le foie, la rate, le péritoine, la moelle osseuse, il se demande quel rapport peut exister entre le pouvoir hématopoiétique de ses organes et le pouvoir de former du pigment.

Rosenstads considère le pigment noir du plasmodium de la malaria comme un produit particulier à eux et nullement comme un dérivé de l'hémoglobine provenant de la destruction des leucocytes.

Un autre argument avait été donné en faveur de l'origine hématique du pigment c'est la présence du fer dans la mélanine, présence constatée par une foule d'auteurs à l'aide de réactions macroscopiques, mais il n'en est pas toujours ainsi, il peut y avoir du pigment sans qu'on y trouve la présence du fer. Notre observation est très instructive à ce sujet.

De plus, même si le pigment contenait toujours du fer, on ne serait pas encore en droit d'en conclure à sa nature hématique puisque l'on sait aujourd'hui que le fer est un élément normal de la chromatine des cellules animales et végétales. On le trouve aussi dans la substance des nucléoles.

En tous cas pour les partisans de l'origine hémati-

que du pigment, la première condition de sa production consiste dans une séparation du stroma des globules et de l'hémoglobine et celle-ci se transforme directement en granules pigmentaires.

Nous sommes donc autorisés à conclure que jusqu'à ce jour la nature de la mélanine reste encore dans l'ombre.

Un dernier point a fait l'objet d'études spéciales, c'est l'influence du système nerveux sur la pigmentation.

D'après Ballovitz (1), les cromatophores sont en relation avec les fibres du système nerveux.

Les nerfs colorateurs abordent les chromatophores et se divisent dichotomiquement d'une manière compliquée. L'ensemble de cès terminaisons en rapport avec chaque chromatophore constitue une véritable plaque nerveuse terminale.

Dans l'ensemble des théories que nous venons de passer en revue on voit que nous avons dû surtout avoir en vue l'étude de la pigmentation en général ; c'est en effet sur ce sujet qu'ont été faites les recherches intéressantes et il est probable que c'est par l'étude de cette pigmentation que l'on arrivera à la connaissance de la mélanine que l'on rencontre dans les tumeurs analogues à celle dont nous avons rapporté l'observation.

(1) Ballovitz. Zeischef. Zoologie, Bd VI. In thèse Vulpian.

INOCULATIONS DU SARCOME MÉLANIQUE

Il nous a paru intéressant de rapprocher les tentatives d'inoculations que nous avons faites de celles opérées il y a quelques années. On sait que de nombreuses tentatives ont été faites pour inoculer des tumeurs cancéreuses ou sarcomateuses, en vue d'arriver à la démonstration de la nature parasitaire de ces affections. Ces tentatives ne sont pas démonstratives, il n'en est pas moins intéressant de les rapprocher.

La fréquence du sarcôme mélanique chez le cheval a provoqué de nombreuses expériences faites par les vétérinaires. Voici les conclusions auxquelles arrive M. Trasbot (1) : « La contagion sous aucune forme n'a pu être constatée jusqu'à ce jour. En vue d'éclairer ce problème nous avons fait un grand nombre d'expériences d'inoculations, d'injections intro-veineuses ou sous-cutanées, avec du liquide puisé sur des sujets vivants, et de greffes avec des fragments de tumeur. Le cheval et le chien ont successivement servi.

Chez les deux espèces les inoculations sont restées sans résultat positif eu égard à la transmission.

Les greffes ont toujours provoqué chez le cheval de

(1) Trasbot. Dict. de méd. chirurg. et hygiène vétérinaire, t. 12, p. 541.

la pyogénie autour du fragment inséré et l'élimination rapide de celui-ci. Une seule fois chez le chien, nous avons vu la greffe s'entourer d'une induration et s'enkyster dans le tissu sous-cutané à la manière d'un corps étranger, mais sans y acquérir le moindre développement. Elle est restée pendant longtemps sous forme d'une nodosité ardoisée et a fini par disparaître.

Quant aux injections intra-veineuses, elles ont déterminé dans le poumon des deux espèces de petits abcès au centre desquels on retrouvait sans modification aucune la matière mélanique injectée. »

M. Queyrat (1) pense que le sarcôme mélanique est bien le néoplasme, qui par son évolution impose l'idée d'une maladie infectieuse et infectante, l'idée d'une affection parasitaire.

L'auteur pensant que jusqu'à ce jour on avait inoculé des animaux « en opposition absolue avec l'organisme, avec l'humorisme humain, ou ne représentant avec lui que des affinités lointaines », résolut de choisir comme animal réactif non pas le cobaye, le lapin, le chien, le rat, mais l'animal le plus voisin de l'homme : le singe.

Il enlève le 27 janvier 1898 à midi une petite tumeur mélanique ; quatre heures après il inoculait deux macaques, mâle et femelle. La tumeur de la grosseur d'une petite noix fut divisée en deux moitiés, l'une fut mise à durcir dans l'alcool, l'autre fut subdivisée elle-même en deux parties égales.

(1) Queyrat. Tentatives de transmission du sarcôme mélanique de l'homme au singe. Soc. de Biologie, 2 avril 1898.

Chacun de ces quarts de tumeur après avoir été sectionné en petits fragments fut respectivement inoculé à chacun des deux singes, le plus aseptiquement possible.

Dans les jours qui ont suivi l'inoculation, rien de particulier à signaler : les animaux sont gais, mangent bien, mais, après un mois environ, ils se sont mis à maigrir. Ils sont morts extrêmement émaciés : la femelle deux mois, le mâle deux mois et quatre jours après l'inoculation.

L'autopsie a donné les résultats suivants :

1° *Macaque femelle.* — L'animal très amaigri n'a vraiment que la peau et les os.

A l'ouverture de l'abdomen, rien du côté du péritoine. On est frappé de suite par des plaques noires qui se présentent sur le cœcum et le colon ascendant. Il en existe deux, un peu ovalaires, d'un centimètre de long au niveau du fond du cœcum, 5 ou 6 centimètres plus haut, large plaque noire de dimension d'une pièce de un franc. Çà et là d'autres de dimensions variables sur le colon ascendant. A leur niveau l'intestin présente un épaississement et une induration assez considérables.

On trouve encore une plaque noire dans le tissu cellulaire de la fosse iliaque droite. Une autre dans le tissu cellulaire périnéphrétique du côté droit et du côté gauche. Nulle part ailleurs, il n'en existe d'autre. — Rien à signaler en plus si ce n'est quelques granulations tuberculeuses dans le poumon gauche. — Aucune adénopathie.

2° *Macaque mâle.* — Au niveau de l'inoculation faite

en regard du cœcum il existe une petite tumeur blanchâtre indurée et tout autour une plaque d'un noir foncé ayant les dimensions d'une pièce de un franc. De cette plaque part un tractus qui va jusqu'au cœcum. Le long de ce tractus on voit de petits amas noirs du volume d'une tête d'épingle ; quelques adhérences autour du cœcum.

Le cœcum et le colon ascendant sont bourrés de tumeurs noirâtres du volume d'un pois ; on en compte cinquante-deux. Ces tumeurs sont situées au-dessous de la muqueuse qu'elles soulèvent. En excoriant de l'angle ou de la pointe du scalpel la muqueuse, on met à nu de petites tumeurs noires, les unes plus foncées, les autres plus pâles ; elles sont dures mais dépressibles.

Il existe deux amas noirâtres dans le tissu cellulaire de la fosse iliaque droite, un autre dans le tissu périnéphrétique du côté droit. Un petit amas noir foncé existe près de la queue du pancréas. Rien à signaler dans les autres organes.

L'examen histologique de ces petites tumeurs n'a pas encore été fait.

Il est intéressant de rapprocher ces tentatives des expériences publiées par le Dr Lang (1). Voici ce qu'il dit :

Le 10 décembre 1890, à la clinique du Dr Kocher nous eûmes à disséquer un cas de mélanosarcôme caractérisé par son processus très rapide et des nodosités miliaires ; tous les organes internes étaient comme

(1) Lang. Deutsch. med. Woch., 18 mai 1899.

imprégnés de nodosités ; ces dernières étaient en partie tellement ramollies qu'on eût dit des abcès mélaniques. A la surface de sections faites à travers les nodosités, les tissus enflés formaient de forts bourrelets, d'une consistance très molle, d'un noir extrêmement foncé. L'examen au microscope d'une de ces sections, coloriée à l'hématoxyline et plongée dans de la paraffine, fit voir un sarcome de cellules rondes, à petites cellules, avec, en masse, des pigments très développés, entassés ou disséminés sur tout le champ visuel. Quelques-unes de ces cellules, plus ou moins rondes, renfermaient un noyau perceptible, teint en bleu par l'hématoxyline. Le pigment se trouvait dans les cellules, soit sous forme de granulations bien prononcées, soit à l'état d'agglomérats. En un endroit, le pigment était visiblement disposé en filets parallèles dans les interstices lymphatiques, tout comme on voit le carcinome ramper dans les vaisseaux lymphatiques. De plus on voyait très bien comme les cellules de pigment pénétraient et se glissaient parmi des faisceaux de tissus fibreux. Il s'était également formé un dépôt diffus de pigment qui paraissait comme une légère tâche d'un gris noirâtre. Au laboratoire de Nenki les organes les plus atteints furent débarrassés de leurs matières colorantes.

Avec la matière mélanique prise sur le cadavre plusieurs heures après la mort, on inocula, le 10 décembre 1890, trois cobayes de la façon suivante :

Au nº 1 on introduisit un morceau de foie mélanique sous l'épiderme du ventre, côté droit, et une petite no-

dosité cutanée sous l'épiderme du ventre, côté gauche. Dans les premiers jours qui suivirent, l'animal fut un peu moins vif, mais le 20 décembre il se trouva complètement rétabli ; l'œdème perceptible qui s'était formé aux endroits inoculés n'avait pas augmenté. Le 27 décembre le cobaye mourut d'une épidémie qui décimait l'étable. La nécroscopie montra que aux endroits inoculés la peau présentait des symptômes de nécrose ; en dessous se montraient des masses noires gangréneuses, dont le volume correspondait à peu près aux parcelles inoculées. La peau, le tissu cellulaire sous-cutané, les glandes inguinales et le péritoine ne portaient pas trace de pigment.

Le cobaye n° 2 reçut dans le péritoine une injection de 1/2 cc. de masse mélanique, prise dans le cerveau, délayée dans une solution stérilisée de chlorure de sodium. L'animal qui, le 3 février 1891, se portait encore très bien et n'avait jamais présenté le moindre symptôme de réaction, fut tué le 3 février, 1 mois 1/2 après l'inoculation, pour servir de pièce de contrôle au n° 3, mort le 29 janvier par suite de l'injection de mélanome.

Le n° 2 ne présentait aucune altération extérieure. La section fut faite à travers l'endroit injecté ; et l'on trouva, correspondant seulement au trajet de l'injection, une formation bien circonscrite de pigments sur le tissu cellulaire sous-cutané, la graisse, les muscles et le péritoine. Le reste du péritoine était absolument libre de pigments ; de même les organes internes, rate, reins, foie, intestins, ne présentaient pas le moindre grain de pigment macroscopique ou microscopique. Au

microscope on découvrit, à l'endroit injecté, des fragments de pigment, friables, irréguliers, émiettés. On remarque que ce pigment n'était pas d'un noir foncé comme celui trouvé chez le cobaye nº 3 dont nous allons parler ; enfin le pigment était libre et ne se trouvait pas dans les cellules.

Chez le 3e cobaye, on mit la rate à nu. Puis on prépara une injection de mélanome ; on prit des nodosités cutanées, de la cervelle, du foie, de la rate, on les mélangea dans un mortier et on les délaya dans une solution stérilisée de chlorure de sodium.

On aspira, avec une seringue Pravaz, quelque peu — deux divisions — de ce liquide, et on en injecta quelques gouttes dans la petite rate. — Le retrait de la seringue n'occasionna aucun saignement. — On replongea la rate dans l'estomac ; puis, par une couture continue, on referma séparément le péritoine et la peau.

11 décembre 1890. — L'animal est en pleine santé, très gai.

20 décembre. — L'inoculation n'amène aucune réaction ni locale, ni générale ; la couture est parfaite ; aucun changement dans le voisinage.

27 décembre. — L'animal, toujours en parfaite santé, tout comme avant l'injection ; la cicatrice ne présente aucun changement.

29 janvier 1891. — Mort après amaigrissement et diminution de vivacité.

30 janvier. — Dissection. — Amaigrissement considérable. — Le tissu cellulaire sous-cutané a pris une teinte

générale d'un gris d'ardoise ; à remarquer les pigments des muscles, d'une nuance encore plus sombre. — Sous les côtes gauches, le long de l'incision précédente un dépôt assez considérable de masses gélatineuses d'un noir foncé. Le microscope montre que ces masses ne sont qu'un abcès pigmentaire, se composant presque uniquement de grains de pigment de diverses grandeurs, petits, ronds et noirs. Tout le péritoine a une teinte gris d'ardoise, et montre, sous le microscope, aux endroits les plus différents, des masses de grains de pigment. M. le Professeur Langhans qui contrôla le résultat de la section, fut étonné de remarquer que ce pigment a une couleur noire foncée, tirant légèrement sur le vert, tandis que celui du mélanosarcôme humain est d'un noir brunâtre. Des fragments de la peau, du tissu cellulaire sous-cutané, du tissu intercostal, du tissu musculaire du ventre et de la cuisse, apparaissent comme imprégnés partout d'une quantité de pigment.

La rate est de grandeur et de forme absolument normales, tout comme avant l'injection. Mais elle est d'un noir foncé et de consistance molle ; sous le couteau il en sort une masse gélatineuse, d'un noir foncé, où l'examen au microscope nous révèle presque exclu-vement des grains de pigment. Ces grains sont ronds ; la plus grande partie n'est pas enfermée dans des cellules ; leur grandeur varie de 4 à 10 mikren.

Dans le foie, les reins, les poumons, etc., on découvrit, à un nouvel examen, des dépôts de pigments.

Le tissu cellulaire sous-cutané montre partout une teinte diffuse, d'un gris d'ardoise ; pris sur les parties

les plus différentes du corps, il présente partout la même richesse de pigment. A l'oreille gauche, au pavillon extérieur, se montre, y adhérant légèrement, un dépôt de pigment de la forme et de la grandeur d'un petit pois; cette tumeur pigmentaire ne forme pour ainsi dire plus qu'un avec la peau.

Les professeurs Langhans et Nenki constatent que ce pigment a un autre caractère que celui des autres parties du corps, parce qu'il tire sur le brun et que les grains y sont généralement petits, réunis en grand nombre dans de grandes cellules rondes, et ne sont que rarement isolés.

Une dent, qui tombe lorsqu'on desserre la bouche, montre une racine toute noire, séparée du corps de la dent par une ligne de démarcation blanchâtre, tirant sur le gris, large d'un millimètre; d'autres dents arrachées présentent identiquement le même phénomène. D'autres dépôts de pigments, même plus forts, se trouvent dans les muscles de l'œsophage et à un endroit du périoste au-dessus de l'occiput.

Le fait de voir l'organisme tout entier imprégné de pigment ne pouvait pas, en présence de la si petite quantité de matière inoculée — ce que, du reste, le professeur Nenki fit ressortir — venir simplement de l'assimilation du pigment par la circulation du sang; et on ne pouvait l'expliquer que par l'hypothèse d'une nouvelle formation de pigment. Cette hypothèse était corroborée par le résultat purement négatif constaté chez le deuxième cobaye, auquel on avait pourtant injecté cinq fois plus de mélanosarcôme dans le péri-

toine sans que, à la dissection, on eût pu en retrouver la moindre trace dans le corps entier, abstraction faite d'un léger reste localisé à l'endroit de l'inoculation. Comme le temps pour l'examen nous faisait défaut, on mit les fragments de tissu dans de l'alcool, on les y conserva un mois et demi en changeant le liquide assez fréquemment ; puis on les mit dans la celloïdine, on les coupa et on les teinta légèrement de bleu au moyen de l'hématoxyline. L'examen au microscope montra : La rate entière imprégnée de cellules pigmentaires noires, de forme ronde et de grandeur très variable. Quelques-uns de ces grains de pigment se trouvent à l'intérieur de cellules, dans lesquelles, à côté du pigment, on aperçoit un noyau teinté de bleu par l'hématoxyline. Le dépôt du pigment se trouve surtout dans la périphérie du corps de Malpighi. Dans le foie, les reins, l'estomac, l'intestin, le poumon, etc., se trouve un dépôt plus ou moins riche de pigment, en partie libre, en partie dans de grandes cellules, parfois tellement remplies que leur image rappelle des cellules pleines de graisse, avec cette différence qu'ici les gouttelettes de graisse sont remplacées par des grains de pigment.

L'examen des matières colorantes, fait par le docteur Nenki tant pour le mélanosarcôme destiné à la vaccination de l'homme que pour l'animal employé dans l'expérimentation, montra dans les deux cas un mélange de fer et de soufre, qui rapproche ces matières colorantes, je crois, de la ferromélanine de Brandl et de Pfeiffer. Récemment (*Presse médicale de Vienne*, 1896, nº 44), Mehrer a décrit un cas de mélanose générale

aiguë, semblable à notre expérience, dans lequel le visage était si fortement pigmenté, que la patiente ressemblait à une négresse.

Toutes ces expériences sont fort intéressantes et semblent indiquer que l'on est sur la voie de la pathogénie de sarcôme mélanique.

Quant à la nature de l'agent pathogène elle est parfaitement obscure en ce moment. Bar, de Lyon (1), invoquant la présence de granulations pigmentaires autour des foyers de propagation, pense que ces granulations sont véritablement l'organisme parasitaire du mal et qu'il s'agit peut-être de spores analogues à celles qui produisent l'actynomycose. Une autre preuve du rôle important joué par ces granulations réside dans ce fait qu'elles peuvent s'accumuler non plus dans des éléments de nouvelles formations mais dans les éléments normaux préexistants qui finissent par se détruire. Des masses mélaniques se forment ainsi, infiltrent le tissu cellulaire sous-cutané, s'étendent et se généralisent aux séreuses, aux viscères, aux muscles, etc. ; il paraît s'agir d'infection sans tumeur c'est-à-dire sans réaction proliférative des éléments atteints.

(1) Bar. *Lyon médical* 1885.

CONCLUSIONS

I. — Les sarcômes mélaniques, même lorsqu'il y a envahissement des ganglions lymphatiques correspondant, peuvent être enlevés largement. On pourra de la sorte peut-être éviter, du moins retarder les récidives et la généralisation.

II. — L'intervention est particulièrement indiquée lorsque la tumeur est ulcérée et suppure, dans ce cas elle présente l'avantage énorme de supprimer un foyer de suppuration parfois très étendu.

III. — Le pigment des sarcômes mélaniques ne doit pas être confondu avec les granulations noires que l'on trouve au niveau des anciens foyers d'hémorrhagies ni avec l'anthracosis.

IV. — L'origine de ce pigment est encore inconnue, mais il semble acquis que sa répartition dans les tissus est régie par un système cellulaire spécial, le système des chromatophores.

V. — On ne saurait affirmer encore si ce pigment est

produit par ces cellules ou s'il est le résultat de la destruction des globules rouges.

VI. — Les nombreuses tentatives d'inoculation du sarcôme mélanique ne sont pas démonstratives jusqu'à ce jour, et la théorie parasitaire de cette tumeur doit être considérée comme une vue de l'esprit très séduisante mais non démontrée.

Vu : le Doyen,
BROUARDEL.

Vu : le Président de Thèse,
TILLAUX.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

BIBLIOGRAPHIE.

AUGÉ DE PITHIVIERS. — Tumeur mélanique sous maxillaire. Union méd., n° 130. Oct. 1892.
A. MATHIEU. — Sarc. mél. Tempe droit. Soc. Anat., Nov. 1880.
BEURMANN. — Mélanose généralisée. Bull. soc. Anat., 1875.
BIRUBACKER. — Sur la pig. de sarcome mél. Centralbl. f. pr. akt. Augeuheilk Fév. 1883.
BOUSQUEL. — Mélanose génér. Bull. S. Anat. 1876.
BOULAY. — Mélano sarcôme génér. B. S. Anat. 1887 et Pronostique de T. mélaniques de Arch. de méd. 1888.
BOULEY. — Mélanine. Dict. pra. de méd. vétérinaire.
CORNIL et RENVIER.
CORNIL et TRASBOT. — Mémoire de l'acad. de méd. 1868.
CH. ROBIN. — Mélanose. Dict. Encyclop. des sciences méd. t. VI, 1872.
DOLBEAU. — Mélanose génér. France méd. 1875.
DUPLAY. — Diagn. et pron. France méd. 1876.
DUPLAY et RECLUS. — Traité de Chir.
DUBAR. — Sar. Embryonnaire mél. B. S. Anat. 1897.
DUBROW. — Nature de pig. et tumeurs. Th. de Wurzbourg 1897.
DE NICOLAS DU PLANTIER. — Th. Bordeaux 1895. Tumeurs mél. des doigts.
EBERMANN. — Tumeurs mélaniques. Deut. Zeit. f. Chir., XLIII, 1896.
E. GAUCHER. — Traité des maladies de la peau 1898.
E. ZIEGLER. — Anatomie Pathologique, 1892.

F. HOPPE-SEYLER. — Urine et sang dans un cas de sarcôme mélanique. Zeit. für physiol. Chimie, XV, p. 179.

GILLETTE. — Sarcôme mélanique. Union méd. 1873. N° 34. P. 409.

GUSSENBAUER. — Formation de pigm. dans les s. mél. Archiv. für path. Anat. méd. Physiol. Tome LXIII.

GANGHOFNER et PRIBRAM. — Cont. de l'urine dans la mélanose. Revue d'Haven. T. IX. P. 63. 1877.

HALLÉ. — Sar. mél. du pouce. Soc. Anat., 9 nov. 1883.

HALLÉ. — Sar. mél. de la peau. Soc. Anat. 10 oct. 1884.

HEITZMANN. — Etude histologique de tumeurs mél., de la peau. Journ. of. cut., juin 1888.

JARY. — Sar. mél. Soc. Anat., 25 fév. 1881.

JOORS. — Formation du pigment dans les tumeurs mél. Berlin, Klin Woch, 1894, p. 699.

KROMAYER. — Réponse à un travail sur le mél. sarc. Zieglers Beitraege, 2 path. Anat. XXII, p. 412, 1897.

KOLAESCK. — De la mélanose des tumeurs. Deutsche Zeitschrift für chirurgie, XII, n°s 1 et 2, 1879.

LANCEL. — Sarc. mél. de ganglions cruraux Thè. 25 sept. 11, pag. 449., 1875.

L. WEBER. — Contribution à l'étude de mélanodermies. Thè. Par. 1878.

LEVI. — Mélanose généralisée. Soc. Anat. P., 19 janv. 1894.

LEDENTU et DELBET. — Traité de chirurgie.

LANG. — Mélano-sarcôme. Deutsche méd. Woch, 18 mai 1899.

MÖRNER. — Matières colorant dans les tumeurs mélaniques. Nord. méd. Arch., n° 19, 1897.

MICHEL. — Nœvus pigmentaire. Th. Nancy 1887.

MERMET. — Sarc. mél. du pied. Soc. Anat. P., 21 juin 1895.

MERKEL et BONNET. — Pigmentation cellulaire. Ergebnisse der Anat. méd. entiv. 1896.

NEPVEU. — Contr. à l'étude des T. mélaniques. Gaz. méd. 1872 et Soc. de Biolo., mai 1872.

OZENNE. — Mélano-sarcôme du pied. France méd., 14 avril 1880.

PAYNE. — Sarc.-mél. British méd. Journal, 8 mars 1872.

POTAIN. — Mélanose pulmonaire. Gaz. des Hôpitaux, n° 116, 1879.

POUCHET. — Sur la formation du pigment mélanique. Soc. de Biologie. Série IX, T. 4, 4e note et 1880-1897-1891 et Gaz. méd. de Paris, n° 44.

PERRIN. — Sarcômatose cutanée. Thè. de Paris 1885.

PANNE. — Tumeurs mél. de la peau. Soc. Anat. 16 déc. 1886.

PILLIEL. — Tumeurs mél. de la peau. Arch. de Phys. 15 nov. 1887.

PETER. — Déviations pigmentaires. Semaine méd. 20 nov. 1889.

QUEYRAL. — Société de Biolog. 2 avril 1898.

REMY. — Mélano-sarcôme du globe oculaire. Bull. soc. anat. de Paris 1874.

REVERDIN et MAYOR. — Mélano-sarcome de la région dorsale. Rev. méd. Suisse Romande VI, p. 105, 1886.

SABATIER. — Sarc. mél. de l'aisselle. Lyon médical, 10 déc. 1876.

THUAN. — Etude sur la mélanose généralisée. Th. Paris 1876.

VAZEILLE. — Considérations sur la mélanose. Th. Paris 1879.

VIRCHOW. — Opération d'un mélano sarcôme. Berlin, Klin Woch. P. 119, 11 fév. 1889.

VULPIAN. — De la mélanodermie. Thèse Paris 1896. Des mélanodermies. Gaz. Hebd. Paris 1897.

VUILLIEUMIER. — De la pig. cutanée dans le mél.-sarc. Thèse de Lausanne 1897.

W ET VON MUNSTER. — Quelques cas de néoplasies mélaniques. Thèse inaugurale Iballe 1872.

WALLACH. — Contri. à l'étude de mél-sarc. Archiv. pathol. Anat. CXIX, I, 1890.

ZILGIEN. — Evolution de récidive de mél.-sarc. Gaz. hebd. Paris 1892.

Paris. — Imprimerie HENRI JOUVE et BOYER, 15, rue Racine.

Fig. I.



Groupe de ganglions mélano-sarcomateux extirpés de l'aisselle
(Grandeur naturelle)

Mourgue et Sala, 14, rue des Fossés-St-Bernard.

Fig. II.

Grossissement 90

Vue d'ensemble de la préparation. Parties sarcomateuses pigmentées et non pigmentées; ces dernières sont colorées en bleu.

Les masses de pigment se trouvent surtout vers le centre de la tumeur. Au milieu, on voit la coupe d'une veine (V).

Le pigment suit les vaisseaux et le stroma conjonctif; il forme des traînées noires qui séparent les alvéoles contenant les cellules sarcomateuses non pigmentées.

Fig. III

Grossissement 500

Stroma conjonctif et alvéoles contenant les cellules sarcomateuses.

Dans le stroma, entre les faisceaux conjonctifs, on voit des leucocytes, des cellules migratrices et le pigment sous forme de granulation et de blocs arrondis.

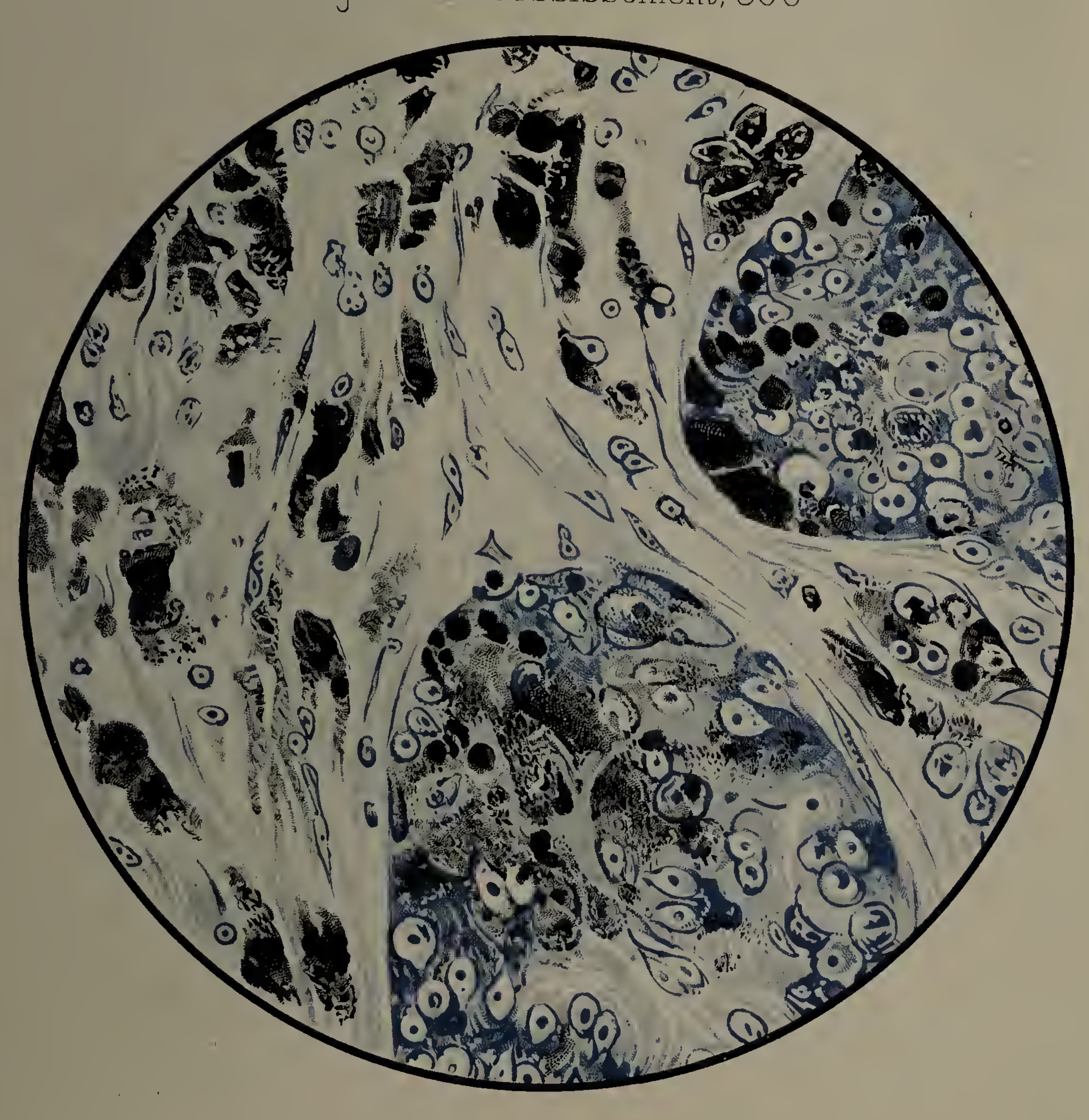
Les alvéoles sont remplies de cellules sarcomateuses avec un noyau vésiculeux et transparent et un nucléole coloré en bleu.

Plusieurs cellules de la périphérie s'infiltrent de pigment. Dans l'alvéole de droite, on voit deux cellules qui sont devenues entièrement noires.

Fig. II — Grossissement, 90



Fig. III — Grossissement, 500



COUPE DE MÉLANO-SARCOME GANGLIONNAIRE, faite par Mr le Dr Dagonet

Mourgue et Sala, 14, rue des Fossés-St-Bernard.